

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 13 août 1986.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 7 du 19 février 1988.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

(71) Demandeur(s) : DROUAULT Guy. — FR.

(72) Inventeur(s) : Guy Drouault.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Composition pharmaceutique aqueuse à base de sels de magnésium, sodium et potassium pour la régulation des  
circulations locales.

(57) L'invention a pour objet une composition pharmaceutique  
pour la régularisation des circulations locales. Cette compo-  
sition est constituée d'une solution aqueuse contenant des sels  
de magnésium, de potassium, de sodium et, éventuellement,  
de calcium en combinaison avec au moins un sucre et au  
moins un acide aminé.

Application : traitement des circulations locales, par exemple  
les voies respiratoires, le cuir chevelu, les muqueuses gynéco-  
logiques.

FR 2 602 678 - A1

Composition pharmaceutique aqueuse à base de sels de magnésium,  
sodium et potassium pour la régulation des circulations locales.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique aqueuse qui convient pour la régulation des circulations locales.

5 Le vaisseau unique de distribution qui sort du ventricule gauche (l'aorte) se résoud progressivement, par dichotomies successives et émissions répétées de collatérales, en un écheveau fait d'innombrables circuits disposés "en parallèle" et constituant globalement la circulation périphérique. La physiologie d'organes  
10 divise cet ensemble de circuits en sous-ensembles réalisant autant de "circulations locales", telles que par exemple : la circulation cérébrale, la circulation myocardique, la circulation cutanée, la circulation thyroïdienne, etc. Il est important du point de vue de  
15 la physiologie de ces circulations locales de distinguer celles qui sont strictement nourricières de celles qui sont dites fonctionnelles.

Les circulations fonctionnelles sont très largement surdimensionnées par rapport aux besoins tissulaires proprement dits,  
20 car elles sont surtout au service de fonctions générales de l'organisme (thermorégulation pour la circulation cutanée, homéostasie hydrominérale pour la circulation rénale) et leur commande est essentiellement d'ordre général, nerveuse ou hormonale.

Les circulations nourricières sont exclusivement destinées  
25 à subvenir aux besoins métaboliques du tissu qu'elles irriguent ; assujetties de manière très précise à ces besoins, elles sont sous le contrôle étroit des facteurs locaux qui en résultent.

Le débit sanguin de certaines parties du système circulatoire est, dans une certaine mesure, indépendant des fluctuations de  
30 la pression sanguine artérielle, celles-ci étant compensées par des variations en sens inverse de la résistance hémodynamique. Cette autorégulation du débit local est un phénomène important où interviennent plusieurs facteurs, tels que notamment le facteur myogénique (muscle lisse et ses particularités) et les facteurs métaboliques  
35 locaux.

Au niveau par exemple des voies respiratoires, des gencives, des muqueuses gynécologiques, des ongles et du cuir chevelu, les

circulations locales sont surtout des circulations nourricières assujetties aux besoins locaux et donc sous le contrôle étroit de facteurs locaux. Les troubles métaboliques et les déséquilibres hydroélectriques et acido-basiques que l'on rencontre au niveau de ces circulations locales sont en général provoqués par des stimuli mécaniques.

On décrira ci-après plus en détail les troubles rencontrés fréquemment au niveau des voies respiratoires.

Les voies respiratoires, qui conduisent l'air inspiré vers les poumons, ont pour mission essentielle de débarrasser cet air des innombrables particules inertes ou vivantes qu'il contient.

Elles disposent pour cela d'une arme efficace, à savoir la muqueuse qui tapisse leurs parois, et constituent un piège redoutable avec ses trois barrières : la barrière mucociliaire, la barrière des germes commensaux et la barrière d'IgA sécrétoires.

A l'aide de ces trois barrières, la muqueuse neutralise normalement tous les contaminants aériens (non gazeux), à condition que tous les contaminants viennent au contact de cette muqueuse ; c'est ce qui explique la présence à l'entrée des voies aériennes de l'élément essentiel de la défense mécanique : le complexe rhinosinusien.

Les sinus sont de vastes cavités uni- ou pluri-cellulaires placées en dérivation sur la fosse nasale. Leurs muqueuses constituent d'immenses surfaces d'épuration. L'air inspiré y est distribué en empruntant d'étroits et tortueux défilés. Cette structure, comportant de nombreuses chicanes sur le trajet aérien, favorise et multiplie les contacts avec la muqueuse.

Tout ce qui modifie la valeur qualitative des barrières externes de la muqueuse et la valeur fonctionnelle du complexe rhino-sinusien entraîne un passage massif de contaminants aériens au-delà des fosses nasales et déclenche en aval des troubles fonctionnels ou pathologiques tels que :

- troubles auriculaires divers : obstruction tubaire avec ou sans otalgie - hypoacousie - démangeaisons auriculaires - otites séreuses

- troubles pharyngés divers

- troubles laryngés divers : dysphonie par exemple

- troubles bronchiques avec toux spasmodique sèche ou accompagnée de bronchorrhée muqueuse.

Ainsi apparaît l'importance des troubles volumiques et métaboliques de la muqueuse des voies aériennes et, plus particulièrement, de la muqueuse pituitaire, non seulement dans la pathogénie des troubles locaux rhino-sinusiens, mais aussi des troubles auriculaires, des troubles pharyngés et des voies respiratoires inférieures.

Le traitement des troubles de la muqueuse pituitaire nécessite de connaître les principaux facteurs dont va dépendre la circulation locale (celle-ci doit assurer un débit sanguin suffisant pour permettre un apport compatible avec les besoins métaboliques locaux).

Ils sont au nombre de trois :

- le tonus vasomoteur basal ;
- les facteurs locaux modifiant le tonus de base et responsables d'autorégulation ;
- les facteurs nerveux extrinsèques.

Le tonus vasomoteur de base est dû aux propriétés des muscles lisses des artérioles précapillaires. Ce tonus myogénique est entretenu :

- d'une part, par la réponse à l'étirement du muscle que provoque la pression sanguine ;
- d'autre part, par l'existence de cellules "pace maker" à dépolarisation et à activité rythmique spontanée avec propagation de l'activité électrique de cellule à cellule.

Ainsi, les stimuli mécaniques que constituent les contacts massifs et répétés sur certaines zones sensibles de la muqueuse pituitaire peuvent influencer de façon importante le tonus myogénique (voire entraîner une tétanisation). Ce tonus est renforcé de façon permanente par l'activité tonique des fibres sympathiques vasoconstrictives : c'est le tonus neurogénique de base.

Le débit sanguin local est asservi aux besoins métaboliques locaux grâce à l'action de stimuli locaux sur le muscle lisse des artérioles et des sphincters précapillaires. Ainsi, non seulement des changements modérés de la pression de perfusion sont compensés

par des changements de résistance à l'écoulement, mais surtout l'activité métabolique elle-même retentit directement sur les muscles lisses des vaisseaux qui irriguent ce territoire.

- 5 Ainsi, la baisse de la pression en oxygène  $PO_2$  et du pH et une élévation de la pression en  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) agissent directement sur les sphincters précapillaires et à un moindre degré sur les artérioles dont elles abaissent le tonus. Il y a alors vaso-dilatation et élévation locale du débit. D'autres substances libérées localement telles que l'acide lactique, les ions phosphates ou les ions potassium, 10 l'histamine, la sérotonine ont le même type d'activité.

Il est à noter que tous ces métabolites agissent sur le muscle lisse par voie rétrograde.

- Les fibres vasoconstrictives d'origine sympathique ont une influence tonique permanente mais la mise en jeu de ces fibres 15 accentue le tonus vasculaire de base et entraîne une vasoconstriction et leur mise au repos diminue ce tonus et entraîne une vasodilatation.

- Trois neurones interviennent dans le contrôle sympathique. Le dernier neurone effecteur se distribue à presque tous les vaisseaux sauf le sphincter précapillaire. Il agit par l'intermédiaire d'un médiateur chimique : la noradrénaline, agissant sur un 20 récepteur. Au niveau des fosses nasales, les récepteurs sont du type  $\alpha$ . L'activité du sympathique est coordonnée par des centres vasomoteurs haut situés essentiellement bulbo-protubérantiels, ce qui explique sa participation à l'hémodynamique générale.

- 25 Le parasymphatique a des actions vasculaires de sens à peu près opposé au précédent. Les fibres issues des centres bulbaires se distribuent aux viscères, c'est-à-dire aux cellules glandulaires. Ces fibres agissent par l'intermédiaire d'un médiateur chimique : l'acétyl-choline à action vasodilatatrice. Le système parasymphatique n'a pas d'action hémodynamique générale. Son rôle est 30 purement local : il est susceptible de déclencher une vasodilatation au service de nécessités métaboliques viscérales, renforçant la vasodilatation d'origine métabolique.

- En conclusion, c'est en jouant sur le rapport résistance 35 artériolaire précapillaire/résistance vénulaire postcapillaire que l'organisme contrôle les échanges capillaires. A ces niveaux, deux types de contrôle interviennent : le type nerveux et le type

métabolique. Ils n'ont ni les mêmes points d'application, ni les mêmes résultats :

- les filets nerveux du système sympathique commandent essentiellement la vasomotricité : des veinules, des anastomoses artério-veineuses, accessoirement celle des artérioles ;
- le contrôle métabolique porte sur les sphincters pré-capillaires, les métartérioles et les artérioles.

On comprend donc qu'il y ait deux modes complémentaires de mise en jeu d'une circulation locale, une commande l'intégrant à l'hémodynamique générale, assurée par le système sympathique et une commande lui permettant d'être au service des besoins métaboliques locaux assurée par le métabolisme tissulaire lui-même. Cette dernière action est doublée dans certains cas par une action nerveuse, celle du système parasympathique, alors que l'action du sympathique peut être renforcée par une activité hormonale, celle des catécholamines d'origine surrénalienne.

Jusqu'à présent, le traitement par voie locale des troubles de la muqueuse des voies aériennes est réalisé par des antibiotiques, des vasoconstricteurs ou des corticoïdes, dont les effets, à moyen ou long terme, sont bien connus.

On notera que l'action des vasoconstricteurs de type  $\alpha$ -adrénergique, agissant sur la composante neurogénique, est plus ou moins rapidement suivie d'une autorégulation métabolique et, en particulier, d'une libération d'histamine. Leur usage prolongé engendre une rhinite obstructive et leur effet systémique peut avoir une action dangereuse.

Quant aux corticoïdes, on connaît bien leur action néfaste à court terme sur la défense immédiate, et à long terme par leur effet systémique.

On a maintenant trouvé une nouvelle composition pharmaceutique qui convient pour le traitement des troubles des circulations locales occasionnés principalement par des stimuli mécaniques sans produire d'effets néfastes.

La composition pharmaceutique selon l'invention est une solution aqueuse contenant des sels de magnésium, de potassium, de sodium, et éventuellement de calcium en combinaison avec au moins un sucre et au moins un acide aminé essentiel.

Les sels mis en oeuvre dans la composition selon l'invention sont des sels pharmaceutiquement acceptables. Ils peuvent être par exemple des chlorures, des sulfates, des phosphates ou des lactates de magnésium, de potassium, de sodium et éventuellement de calcium.

Les sucres sont mis en oeuvre sous la forme dextrogyre.

A titre d'exemples de sucres appropriés aux fins de l'invention, on peut citer tous les sucres absorbables tels que le glucose, le galactose et le xylose et leurs analogues structuraux ayant un hydroxyle en position  $\alpha$  sur le carbone 2.

On peut également utiliser en combinaison avec un sucre absorbable un sucre non absorbable, tel que le mannitol. On pense que le mannitol favorise le développement d'un gradient électrochimique.

Les acides aminés qui entrent dans la composition de l'invention sont des composés glucogéniques. On utilisera de préférence la forme lévogyre.

A titre d'exemples d'acides aminés appropriés aux fins de l'invention, on peut citer la L-phényl-alanine, la L-arginine et l'acide glutamique. On notera que la phényl-alanine est à la fois glucogénique et cétogénique. La quantité d'acide aminé peut varier entre 1 et 20 g par litre.

La quantité de sels à mettre en oeuvre dans la composition selon l'invention peut varier dans de larges limites selon les cas à traiter. Toutefois, on indiquera qu'avantageusement la concentration en sels peut aller d'environ 20 mg par litre jusqu'à 2000 mg par litre et est de préférence comprise entre 20 et 500 mg par litre.

La quantité totale de sucre dans la composition selon l'invention peut varier entre 200 et 10 000 mg par litre. Lorsqu'on utilise en plus un sucre non absorbable, sa concentration est de l'ordre de 100 à 500 mg par litre.

Comme indiqué précédemment, les sels de magnésium, sodium et potassium sont essentiels aux fins de l'invention, alors que les sels de calcium ne sont pas indispensables.

La composition selon l'invention peut être acide ou neutre. Les compositions acides conviennent pour le traitement des alcaloses tandis que les solutions neutres ou tamponnées conviennent pour le

traitement des acidoses. Pour tamponner les compositions, on peut utiliser un tampon quelconque pharmaceutiquement acceptable tel que par exemple le monocarbonate de sodium ou le lactate de sodium.

- La composition selon l'invention restaure et régularise
- 5 les circulations locales par son action sur le tonus myogénique. De plus, elle corrige les troubles hydroélectriques et les déséquilibres acido-basiques intra- ou extra-cellulaires. Elle rétablit le travail musculaire, osmotique et métabolique par apport d'énergie. Elle convient notamment pour le traitement des voies respiratoires,
- 10 des muqueuses gynécologiques, du cuir chevelu.

On donnera ci-après deux compositions particulièrement préférées aux fins de l'invention, l'une (formule n°1) convient pour le traitement des acidoses, l'autre (formule n°2) pour le traitement des alcaloses.

15 Formule n°1

Chlorure de sodium	0,018 g
Chlorure de potassium	0,010 g
Sulfate de magnésium	0,012 g
Monocarbonate de sodium	1 g
20 D-glucose	5 g
Chlorhydrate de L-arginine	7 g
Eau	1 000 cc

Formule n°2

Chlorure de sodium	0,010 g
25 Chlorure de potassium	0,300 g
Chlorure de magnésium	0,020 g
Mannitol	0,200 g
D-xylose	5 g
Arginine	7 g
30 Eau	1 000 cc

- La composition selon l'invention peut être conditionnée sous différentes formes, telles que par exemple sous la forme atomisée pour l'utilisation en spray nasal ou en spray bronchique ou sous la forme de solution pour bains nasals, lavages des sinus
- 35 selon la méthode de Proetz.

La composition selon l'invention n'est pas toxique. Sa posologie varie en fonction des troubles à traiter. De manière



générale, l'administration de la composition de l'invention, à raison de deux fois par jour pendant quelques jours, suffit pour supprimer la plupart des troubles et restaurer le bon fonctionnement des voies respiratoires.

- 5           A titre d'exemple, on donnera ci-après quelques résultats d'essais cliniques obtenus avec la composition selon l'invention.

Cas 1

- 10           Mme P., hôtesse de l'air, souffrait d'une hypoacousie douloureuse de l'oreille droite à l'issue d'un vol. La malade présentait de nombreux antécédents analogues l'obligeant à de fréquents arrêts de travail.

- 15           La tympanométrie a confirmé un blocage tubaire sans épanchement liquidien ; la muqueuse nasale était sèche et congestive et les méats bloqués. Quelques pulvérisations nasales successives, à 1 ou 2 minutes d'intervalle de la formule n° 1 selon l'invention, ont entraîné une cessation immédiate de la douleur et de la sensation d'oreille bloquée. La muqueuse nasale a repris une couleur normale et humide. Les méats étaient à nouveau perméables.

20           Cas 2

- Mr B. présentait un asthme d'effort qu'il traitait à l'aide d'inhalation de sympathomimétique  $\beta_2$  ; son remplacement (par la formule n° 1) pratiquée en inhalation nasale n'a pas supprimé la bronchoconstriction et l'essoufflement, mais supprimé  
25           Les ronflements nocturnes.

            Depuis, d'autres observations ont confirmé cette indication.

Cas 3

- 30           Mr Ba. était atteint de Parkinson et traité par un anticholinergique depuis plusieurs mois. Une affection fébrile hivernale a déclenché une toux incessante accompagnée d'une expectoration muqueuse. Les traitements antibiotiques et  $\beta$ -adrénergiques pratiqués en milieu hospitalier sont restés inefficaces. Rien n'a attiré l'attention sur la sphère ORL. Pourtant, la rhino-  
35           scopie a montré un oedème bilatéral pâle, généralisé, effaçant

Les méats. Une radiographie des sinus maxillaires a fait apparaître également une hyperplasie muqueuse en cadre. Quelques pulvérisations successives de la formule n° 1 selon l'invention ont fait cesser les symptômes pendant 6 jours. La récurrence a été traitée de la même façon avec succès.

#### Cas 4

Mme T. présentait une obstruction nasale totale depuis une dépression traitée par un anticholinergique. La rhinoscopie a montré un oedème grisâtre énorme des cornets inférieurs qui sont au contact de la cloison. Les pulvérisations nasales de toute sorte, les traitements en vue de réduire les cornets ont échoué. De plus, depuis plusieurs semaines, une hypoacousie s'est installée, liée à d'énormes queues de cornet.

Des pulvérisations nasales biquotidiennes de la formule n° 1 selon l'invention pendant une semaine ont rétabli une perméabilité nasale subnormale et une guérison de l'hypoacousie.

#### Cas 5

Mlle T., qui vient de subir une pose de drains trans-tympaniques pour otite séreuse, doit être hospitalisée à nouveau, cette fois pour un drainage du sinus maxillaire droit. Elle présente de nombreux antécédents de douleurs sus- et sous-orbitaires droites traitées par antibiothérapie. Cette fois, le traitement a échoué et la radiographie a montré un voile diffus, mais homogène. C'est la persistance des douleurs qui a entraîné la décision opératoire.

Un bain nasal à l'aide de la composition selon l'invention (formule n° 1) a été pratiqué en position de Rose et la tête en rotation droite de 45°. La cessation des douleurs a été obtenue après une dizaine de minutes. La rhinoscopie qui montrait une congestion intense, sèche, généralisée de la muqueuse, montre maintenant :

- une muqueuse de coloration normale, et
- une perméabilisation de la fosse nasale et des méats.

#### Cas 6

Mme PL., 52 ans, présentait une obstruction nasale droite depuis quelques mois avec du même côté des otalgies et hémicrâniées intermittentes, avec sensation d'oreille bouchée permanente.

Il existait un oedème non inflammatoire, uniforme, du cornet inférieur droit avec méat moyen bloqué. Le tympan droit était rétracté. D'autre part on a découvert chez cette malade une contracture cervicale postérieure droite avec limitation des mouvements du cou.

5 Deux ou trois pulvérisations nasales successives de la composition selon l'invention (formule n° 2) ont fait disparaître en quelques minutes tous les signes subjectifs et objectifs rhino-auriculaires. La malade est revue 10 jours après : Elle était guérie.

10 De très nombreuses observations semblables ont été notées, qui associent obstruction nasale unilatérale entraînée par un oedème souvent localisé au seul cornet inférieur et affection de la colonne cervicale. Dans tous les cas, la formule n° 2 a permis de soulager les malades.

#### Cas 7

15 M. Mo., 58 ans, présentait une obstruction nasale totale gauche avec nasonnement important et perte d'odorat depuis environ 1 an. On a découvert chez ce malade un oedème pâle important des cornets inférieur et moyen, effaçant les méats. L'obstruction était totale et de plus la rhinoscopie postérieure a permis de découvrir  
20 une queue de cornet énorme bloquant en partie l'orifice choanal opposé.

Un bain nasal de 10 minutes à l'aide de la composition selon l'invention (formule n° 2) a fait disparaître tous les signes : la fosse nasale a retrouvé sa perméabilité et la muqueuse sa coloration normale. Ce malade est revu une semaine après. Il a déclaré  
25 avoir respiré librement pendant 24 heures puis avoir présenté une obstruction intermittente. L'examen a montré une muqueuse à peine oedématisée. La queue de cornet était considérablement réduite non obstruante mais était alors visible un polype kystique unique  
30 de la taille d'un pois, kyste qui semble s'être extériorisé grâce à la résorption de l'oedème muqueux de la paroi externe de la fosse nasale.

#### Cas 8

35 M. R., 42 ans, présentait une polypose nasale bilatérale, depuis l'adolescence. L'ablation des polypes était réclamée par le malade dès que l'obstruction nasale s'accompagnait d'une céphalée frontale insupportable. Cela arrivait tous les 4 à 5 ans.

Une ablation de polypes du côté le plus atteint a été proposée et acceptée. Un bain nasal avec la composition de l'invention (formule n° 2) a été effectué de l'autre côté.

5 Le résultat après 10 minutes est extrêmement encourageant. Les polypes sont à peine visibles tant au niveau de la fente olfactive qu'au niveau du méat moyen. La perméabilité nasale a été retrouvée et a persisté encore 1 semaine après.

10 On notera que la composition selon l'invention (formule n° 1) a également été utilisée avec succès chez les enfants et les nourrissons pour le traitement des rhinites accompagnées de manifestations tracho-bronchiques et/ou de manifestations tympaniques. Les compositions selon l'invention peuvent également être utilisées pour réguler les circulations locales au niveau notamment des gencives, des ongles et du cuir chevelu et des muqueuses gynéco-  
15 logiques.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique à base de sels de magnésium, sodium et potassium pour la régulation des circulations locales, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une solution aqueuse contenant des sels de magnésium, de potassium, de sodium et, éventuellement, de calcium en combinaison avec au moins un sucre et au moins un acide aminé.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sucre est un sucre absorbable choisi parmi le glucose, le galactose et le xylose.
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un sucre non absorbable tel que le mannitol.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acide aminé est choisi parmi l'arginine, la phénylalanine et l'acide glutamique.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la quantité de sels est comprise entre 2 000 mg par litre.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la quantité d'acide aminé est comprise entre 1 et 20 g par litre.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la quantité de sucre est comprise entre 200 et 10 000 mg par litre.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de solution nasale ou de spray.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'en outre elle est tamponnée.